

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات  
بهداشتی درمانی گیلان  
معاونت آموزشی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای حرفه ای

عنوان:

بررسی ارتباط کلسیفیکاسیون جفت و کمبود ویتامین دی در جمعیت باردار با ریسک پایین

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر شکوه السادات ابوترابی

استاد مشاور:

سرکار خانم دکتر حمیده پاک نیت

نگارنده:

هدیه سلیمی

شماره پایان

سال تحصیلی: ۱۳۹۷

نامه: ۱۱۱۱۳۳

تقدیر و شکر

۱- فصل اول: کلیات.....	۱
۱-۱- مقدمه.....	۱
۲	
۱-۲- بیان مسئله.....	۸
۱-۳- اهداف و فرضیات پژوهش.....	۱۰
۱-۴- تعاریف نظری و عملی واژه ها.....	۱۱
۱-۵- محدودیت های پژوهش.....	۱۱
۲- فصل دوم: زمینه و پیشینه پژوهش.....	۱۲
۲-۱- مروری بر مطالعات انجام شده.....	۱۵
۲-۳- روش اجرای تحقیق.....	۱۸
۳-۱- نوع پژوهش.....	۱۹
۳-۲- جامعه پژوهش.....	۲۰
۳-۳- روش نمونه گیری.....	۲۰
۳-۴- روش تجزیه و تحلیل داده ها.....	۲۰

۳-۵-.....ملاحظات اخلاقی	۲۰
۴-فصل چهارم: نتایج پژوهش .....	۲۴
۴-۱-..... یافته ها و جداول پژوهش	۲۵
۵-فصل پنجم: بحث و بررسی یافته ها .....	۳۴
۵-۱-.....بحث و تفسیر نتایج	۳۵
۵-۲-.....منابع	۳۹

### فهرست جداول

۳-۱- متغیرهای تحقیق .....	۲۴
۴-۱- سطح ویتامین D بر کلسیفیکاسیون جفت .....	۲۵
۴-۲- سطح ویتامین D براساس جنسیت .....	۲۵
۴-۳- میانگین سن مادران در گروه های کیس و کنترل .....	۲۶
۴-۴- ارتباط کمبود ویتامین دی و کلسیفیکاسیون جفت .....	۲۶
۴-۵- ارتباط مقدار سطح کلسیم خون و کمبود ویتامین دی در گروه های کیس و کنترل ...	۲۷
۴-۶- ارتباط بین کمبود ویتامین دی و وزن نوزادان .....	۲۸
۴-۷- ارتباط بین کمبود ویتامین دی و قد نوزادان .....	۲۹

جدول ۴-۸- ارتباط بین کمبود ویتامین دی و دورسر نوزادان .....	۲۹
جدول ۴-۹- ارتباط بین غلظت کلسیم و کلسیفیکاسیون جفت در گروه های کیس و کنترل .....	۳۰
جدول ۴-۱۰- ارتباط بین gestational age و کلسیفیکاسیون جفت در گروه های کیس و کنترل .....	۳۰
جدول ۴-۱۱- ارتباط بین نژاد و کلسیفیکاسیون جفت در گروه های کیس و کنترل .....	۳۱
جدول ۴-۱۲- ارتباط بین نوع زایمان و کلسیفیکاسیون جفت در گروه های کیس و کنترل .....	۳۲
جدول ۴-۱۳- بررسی ارتباط بین وزن و کلسیفیکاسیون جفت اساس آزمون آماری T-Test .....	۳۳
.....	

## ۱- فصل اول: کلیات





## ۱-۱- مقدمه

ویتامین دی نوعی هورمون استروئیدی در بیشتر بافت های بدن می باشد که در دو فرم وجود دارد:

ارگوکلسیفرول (ویتامین  $D_2$ ) که در گیاهان و بعضی از ماهی ها وجود دارد و کوله

کلسیفرول (ویتامین  $D_3$ ) که توسط ۷ دهیدروکلسترول و با تابش اشعه UV در پوست ساخته می

شود. ویتامین  $D_3$  منبع اصلی ویتامین دی برای انسان هاست. که ابتدائین ویتامین در کبد

هیدروکسیله می شود ( $25OHD$ ) و مرحله بعدی هیدروکسیلاسیون آن در کلیه صورت می گیرد و به

صورت بیولوژیک فعال می شود ( $1,25OHD$ ).  $25OHD$  اصلی ترین فرم در چرخش این ویتامین

می باشد و به عنوان شاخص اولیه ویتامین دی شناخته می شود. (۱)

$1,25OHD$  باعث جذب کلسیم در روده می شود و متعادل کننده سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی

می باشد مطالعات آینده نگر نشان داده اند که مصرف ویتامین دی در دوران نوزادی و کودکی می

تواند شیوع بیماری های مزمن همچون دیابت تیپ ۱ را کاهش دهد. (۲ و ۱) دیتاهای اخیر شیوع

بالایی از کمبود ویتامین دی را نه تنها در بالغین و کودکان بلکه در زنان باردار و نوزادان نیز نشان می

دهد (۳-۵). ریسک فاکتورهای کمبود ویتامین دی و ریکتز در ابتدای زندگی مصرف شیر مادر بدون

مصرف مکمل ویتامین دی , فصل , مکان جغرافیایی و کمبود ویتامین دی مادر می باشد. (۱)

در زندگی داخل رحمی جنین جهت ویتامین دی کاملاً وابسته به مادر می باشد .  $25OHD$  از طریق

جفت وارد خون جنین شده و نیمه عمر آن حدود ۲ ماه می باشد. (۷) بیشتر خانم های حامله کمبود

ویتامین دی داشته و نوزادان آنها نیز در بدو تولد نیز کمبود ویتامین دی خواهد داشت. (۵-۸). در

مطالعه bonder و همکاران (۹) بر روی ۲۰۰ مادر و نوزادان آنها گزارش شد که بیش از ۵۰ درصد

مادران و نوزادان آنها علاوه بر مصرف مولتی ویتامین از کمبود ویتامین دی رنج می برند. مطالعات

جمعیت شناختی در اروپا نشان داده که مهاجران آسیایی و آفریقایی ریسک بیشتری جهت کمبود

ویتامین دی دارند. (۱۰-۱۲).

بعضی مطالعات نشان داده که تفاوت های نژادی نقش بارزی در میزان فرم در گردش ویتامین دی دارد. افراد با پوست تیره به میزان ۴ الی ۵ برابر زمان بیشتری نیاز دارند تا در تابش افتاب مانده و ویتامین دی تولید شود. (۱۳). کشور محل زندگی ژنوتیپ و تفاوت های فرهنگی فاکتورهای مهمی بر روی میزان ویتامین دی هستند. (۱۴)

اطلاعات حال حاضر نشان می دهد میزان ویتامین دی نوزاد در بدو تولد به میزان چشمگیری مرتبط با سطوح ذخیره ویتامین دی مادر می باشد. و دوز های بالغ بر ۱۰۰۰ واحد ویتامین دی در طی روز برای رسیدن به سطوح کافی ۲۵OHD در خانم های باردار ضروری می باشد. (۱۵) مصرف مکمل ویتامین D۳ به جای D۲ تاثیر بیشتری بر روی بالا بردن سطح ۲۵OHD دارد اما مطالعات کمی این تفاوت را به صورت اماری در میزان ویتامین دی بند ناف نوزادان نشان داده اند. به عبارتی مصرف یا عدم مصرف مکمل های ویتامین دی تغییر محسوسی در میزان ویتامین دی بند ناف نوزادان ایجاد نکرده است. بنابراین مصرف مولتی ویتامین در دوران بارداری جهت از بین بردن کمبود ویتامین دی در مادران باردار کافی نمی باشد. (۱۶-۱۹). می توان گفت تاثیر مکمل ها در دوران بارداری بسیار چالش برانگیز می باشد. یک متاآنالیز به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی به این یافته رسیده که مصرف مکمل ویتامین دی باعث افزایش وزن و قد هنگام تولد می شود ولی بر روی دوره بارداری تاثیری ندارد. اما نویسندگان تاکید بر مطالعات بیشتر در این زمینه داشته اند. (۲۰) HARVEY و همکاران در یک مطالعه systemic review بیان کرده اند که نتایج مطالعات کنونی جهت ارتباط بین ویتامین دی و وضعیت نوزاد در هنگام تولد یا حتی پیشنهاد به مصرف مکمل ویتامین دی، کافی نمی باشد و به مطالعات بیشتری نیاز است. (۲۱)

بدن خانم های باردار حدود ۲۵ تا ۳۰ گرم کلسیم جهت اسکلت سازی در جنین تامین می کند. بیشترین میزان این نیاز در سه ماهه سوم بارداری یعنی هنگام مینرالیزاسیون می باشد. متابولیسم کلسیم در دوران بارداری می تواند به صورت زیر خلاصه شود:

-کلسیم توتال بدن به علت هیپوالبومینمی فیزیولوژیک افت می کند

-غلظت کلسیم یونیزه تغییری نمی کند.

-جفت ۲۵و۱ دهیدروکسی ویتامین دی تولید می کند که باعث جذب بیشتر کلسیم روده ای می شود.

-کلسیم با مکانیسم انتقال فعال و با کمک پاراتورمون از جفت عبور می کند.

جفت فاکتور اصلی تنظیم کننده تولید ویتامین دی در دوران بارداری می باشد.(۲۳)سطح ۲۵و۱ دهیدروکسی ویتامین دی و ۲۵هیدروکسی ویتامین دی در طول بارداری به صورت دراماتیک افزایش میابد(۲۳\_۲۵و۲۶).در افراد غیرباردار فرم فعال ویتامین دی در کلیه ها و توسط پاراتورمون تولید می شود.اما در افراد باردار تولید فرم فعال ویتامین  $1,25\text{vitD}$  باعث افزایش پاراتورمون به اندازه افراد غیرباردار نمی شود.(۲۳و۲۵و۲۷)این یافته ها نشان می دهد که افزایش ویتامین دی از یک منبع دیگر به غیر از کلیه می باشد.شواهدی وجود دارد که این منبع جفت می باشدکه دارای آنزیم  $1\alpha$  هیدروکسیلاز است که فرم فعال ویتامین D را تولید میکند.(۲۸و۲۹)بنابراین جفت نقش مهمی در متابولیسم ویتامین D وانتقال کلسیم طی دوران جنینی دارد.جفت دارای  $\text{VDR(VITAMIN D RECEPTOR)}$  می باشد که ویتامین دی به آن متصل شده و ترنسکریپشن ژنی رخ می دهد.مطالعات اخیر نشان داده بیان رسپتور  $\text{VDR}$  در جنین  $\text{lowbirthweight}$  کمتر از بقیه می باشد.اما  $\text{knockout}$  کردن ژن  $\text{vdr}$  در یک مطالعه دیگر بر روی فنوتیپ جفت و  $\text{lowbirthweight}$  تاثیر نگذاشته است.این اطلاعات بیان می کنند متابولیسم ویتامین دی به صورت ارتباطی پیچیده بین مادر و جفت و جنین می باشد.و کلید عملکرد ویتامین دی در ورای کلسیم و استخوان سازی می باشد (۲۲)

کلسیفیکاسیون جفتی وضعیتی است که اغلب در طی سونوگرافی و با مشاهده تجمع کلسیم در بافت جفتی تشخیص داده می شود. (۳۰\_۳۲) کلسیفیکاسیون جفت اغلب با سن حاملگی افزایش می یابد و بعد از هفته ۳۶ حاملگی مشهود می باشد. در صورتی که قبل از هفته ۳۶ دیده شود، کلسیفیکاسیون جفتی پره ترم نامیده میشود. (۳۳) میلر و همکاران گرید ۳ کلسیفیکاسیون جفتی را در ۳۹/۴ درصد حاملگی ترم گزارش کرده اند. (۳۴) کلسیفیکاسیون جفتی اغلب به عنوان پروسه ی فیزیولوژیک پیری جفت تلقی میشود. (۳۵ و ۳۳) اما میتواند نوعی تغییر پاتولوژیک باشد که از فاکتور های محیطی نشأت میگیرد. مکانیزم های ممکن جهت کلسیفیکاسیون شامل پروسه های فیزیولوژیک (همانند استخوان) و دیستروفیک (مربوط به ایسکمی) یا متاستاتیک (مینرالیزاسیون در محیط فوق اشباع) میباشد. (۳۷) مطالعات قبلی نشان میدهد فاکتور های زمینه ساز کلسیفیکاسیون جفتی شامل مصرف سیگار (۳۳ و ۳۸ و ۳۹ و ۴۰\_۴۲) تعداد حاملگی پایین (۳۶ و ۳۸ و ۳۹ و ۴۳) و سن پایین مادر (۸ و ۱۳ و ۱۴) می باشد اما مغایرت هایی در زمینه مصرف سیگار وجود دارد. (۴۴)

وقتی کلسیم در غشا پایه یا لوبول ها تجمع یابد، تظاهر اکوژنیک خطی یا لوبولی رخ خواهد داد. (۳۱) Grannum و همکاران در سال ۱۹۷۹ نوعی الگوی نمره دهی از ۰ تا III تهیه کردند که افزایش میزان کلسیفیکاسیون را با عدد درجه نشان می دهد. در سه ماه اول و دوم، جفت دارای نواحی هموژن و نرمال، و بدون کانون های اکوژنیک می باشد. grade ۰ جفت grade ۱ دارای خطوط هایپراکو به طول ۱ mm تا ۴ mm می باشد که به صورت افقی پراکنده هستند اما در لایه بازال وجود ندارند. جفت grade II خطوط اکوژنیک را در همه اعماق نشان می دهد که از صفحه کوریون به جفت گسترش یافته اند. در جفت grade III، خطوط اکوژنیک همچنان باقی مانده و نواحی عمیق هایپراکو به لایه بازال رسیده و در آنجا گسترش می یابند. (۳۲)

در مطالعات اخیر بیان شده که بین کلسیفیکاسیون جفت و ویتامین دی بند ناف ممکن است ارتباط وجود داشته باشد. و به نظر می رسد افراد دارای جفت کلسیفیه ویتامین دی پایین تری دارند. (۴۵).

هدف ما در این مطالعه بیان ارتباط بین کلسیفیکاسیون جفت و ویتامین دی بند ناف در حاملگی ترم و بدون هرگونه ریسک فاکتور زمینه ای می باشد . همچنین فاکتورهایی از قبیل کلسیم خون مادر که خود شاخصی بر میزان ویتامین دی می باشد و سایر فاکتور های مادری بر روی ویتامین دی و ارتباط ویتامین دی را با فاکتورهای انتروپومتریک نوزاد از قبیل قد وزن و دورسر و اپگار سنجیده ایم.

## **- ۲- ۱ بیان مسئله**

ویتامین D نوعی ویتامین محلول در چربی می باشد که از دو روش در بدن دریافت می شوند؛ مصرف روزانه غذاهای حاوی ماهی و تخم مرغ و تولید داخلی آن در پوست طی قرار گیری در نور آفتاب می باشد. (۴۶) کمبود ویتامین D یک مشکل سلامت عمومی می باشد که بسیار شایع است. کمبود سطح خونی  $25\text{ hydroxivitaminD}$  می تواند با پره اکلامپسی، دیابت حاملگی، بیماری های عفونی، کاهش مینرالیزاسیون استخوان جنین و افزایش عفونت های تنفسی نوزادی ارتباط داشته باشد. (۴۷)

همینطور در مطالعات جدید دیده شده بین کمبود ویتامین دی و نوع زایمان نیز ارتباط وجود دارد و زایمان سزارین در خانم های با ویتامین دی کمتر از  $37 \text{ ng/ml}$  برابر بیشتر از سایرین در حالت سن، نژاد، سطح تحصیلات و مصرف الکل تقریباً یکسان می باشد (۴۸)

در افراد با سابقه نازایی که IVF انجام داده اند دیده شده در افرادی که بارداری موفق داشته اند میزان ویتامین دی در مایع فولیکولار به میزان چشم گیری نسبت به افرادی که بارداری ناموفق داشته اند بالاتر بوده است. این یافته ها پس از تطابق سن و توده بدنی و نژاد و تعداد انتقال جنین به دست آمده است. (۴۸)

در مطالعه ای روی ۲۵۰ خانم باردار با حاملگی ترم نشان داده شد که سطح ویتامین D مادری با سطح ویتامین D بند ناف ارتباط داشته و هر دو آنها در جمعیت مورد نظر پایین بوده اند. (۴۹). نیاز به ویتامین D در طول حاملگی افزایش می یابد علاوه بر آن  $24-25 \text{ D}(\text{OH})$  در جفت سنتز شده و نقش مهمی در استخوان سازی جنین دارد. (۴۹).

شیوع بالای کمبود ویتامین دی در بارداری هشدار دهنده است. (۵۰) ب طوری که این میزان در ایران  $4/84\%$  (۵۱) در ترکیه  $99\%$  (۵۲-۵۳) در هند  $85\%$  (۵۴) می باشد. تنها در چند بررسی که در امریکا صورت گرفته بود سطح سرمی کافی ویتامین دی را در زنان باردار نشان می داد که این زنان محصولات لبنی حاوی ویتامین دی را چهار برابر بیشتر مصرف می کرده اند. (۵۵ و ۵۶)

هنوز اندازه گیری ویتامین دی به عنوان یکی از آزمایشات همه گیر اولیه بارداری توصیه نشده است. حتی روش های تشخیص و مقدار تشخیصی ویتامین دی در همه جا یکسان نیست. برخی معتقدند سطح ویتامین دی مادری بالای  $20 \text{ ng/dl}$  ویتامین دی کافی را برای نوزاد تامین می کند. (۵۷) در حالی که مطالعات جدید سطح بالای  $40 \text{ ng/dl}$  را مناسب می دانند. (۵۸). پایین ترین میزان ویتامین دی بندگان در برخی دیگر از مطالعات حدود  $20 \text{ ng/dl}$  عنوان شده است.

نوزادانی که از مادرانی با سطح کافی ویتامین دی به دنیا می آیند تا ۸ هفته ابتدای زندگی از نظر ویتامین دی تامین هستند. (۵۸)

جفت نقش مهمی در متابولیسم ویتامین دی در دوران جنینی دارد. و برخی عوامل خطر مستقل ریسک اختلال عملکرد جفتی را افزایش داده و روی ساختار متابولیسم ویتامین D تاثیر میگذارد. (۵۹، ۶۱، ۶۰)

کلسیفیکاسیون جفتی که پیری جفت نیز نامیده می شود نوعی تغییر پاتولوژیک شایع می باشد و در حدود ۵۰٪ حاملگی ها اتفاق می افتد. (۶۲) رسوب کلسیم در جفت می تواند موجب عوارض حاملگی مانند دیسترس جنینی و محدودیت رشد جنینی و آنومالی شود. مطالعات در این زمینه محدود می باشند. و علت اصلی کلسیفیکاسیون به خوبی مشخص نشده است. اما بیشتر محققین بر این باورند که علت آن ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی نظیر رادیاسیون و واکنش های دارویی می باشد (۶۳)

با توجه به تاثیرات کلسیفیکاسیون جفت بر فرایند حاملگی و نقش آن در متابولیسم ویتامین دی و ارتباط ویتامین دی و متابولیسم کلسیم در دوران جنینی در این مطالعه به بررسی سطح ویتامین دی بندناف و ارتباط آن با کلسیفیکاسیون جفت و کلسیم خون در گروه های کنترل پرداختیم و فاکتورهای نوزادی از قبیل وزن قد و دور سر و اپگار و فرایند حاملگی را در گروه ها بررسی نموده ایم.

### ۳-۱- اهداف و فرضیات پژوهش:

هدف اصلی :

تعیین ارتباط کلسیفیکاسیون جفت و کمبود ویتامین دی در حاملگی ترم

اهداف فرعی :

مقایسه سطح سرمی ویتامین دی بندناف در بارداری با جفت کلسیفیه و بارداری طبیعی

مقایسه میزان کلسیم خون در بارداری با جفت کلسیفیه و بارداری طبیعی

تعیین ارتباط کمبود ویتامین دی و وزن و قد و دورسر نوزاد

مقایسه سن مادر در بارداری با جفت کلسیفیه و بارداری طبیعی

مقایسه نوع زایمان در بارداری با جفت کلسیفیه و بارداری طبیعی

مقایسه سطح کلسیم خون در افراد با کمبود ویتامین دی

مقایسه وجود کلسیفیکاسیون جفت و سن بارداری

مقایسه سطح سرمی ویتامین دی و جنس نوزاد

هدف کاربردی :



شناسایی کمبود ویتامین دی با توجه به کلسیفیکاسیون جفت با توجه به اینکه کمبود ویتامین D می تواند روی سلامت نوزاد و مادر اثر گذاشته و بار اقتصادی ناشی از آن، تعیین میزان کلسیفیکاسیون جفت و ارتباط آن با ویتامین D می تواند گام موثر جهت تشخیص و پیشگیری از کمبود این ویتامین باشد.

سوالات پژوهش یا فرضیه ها:

H۰: کلسیفیکاسیون جفت بر روی میزان ویتامین دی نوزاد موثر است.

H۱: کلسیفیکاسیون جفت بر روی میزان ویتامین D نوزاد موثر نیست.

#### ۴-۱ تعاریف نظری و عملی واژه ها

کلسیفیکاسیون جفت: رسوب کلسیم در غشا پایه یا لوبول ها که به صورت تظاهرات اکوژنیک خطی یا لوبولی می باشد. الگوی نمره دهی از ۰ تا III می باشد که افزایش میزان کلسیفیکاسیون را با عدد درجه نشان می دهد. در سه ماه اول و دوم، جفت دارای نواحی هموزن و نرمال و بدون کانون های اکوژنیک می باشد. (۰ grade جفت ۱ grade دارای خطوط هایپراکو به طول ۱ mm تا ۴ mm می باشد). (۰ grade جفت ۱ grade دارای خطوط هایپراکو به لایه بازال وجود ندارند. جفت II grade خطوط اکوژنیک را در همه اعماق نشان می دهد که از صفحه کوریون به جفت گسترش یافته اند. در جفت III grade، خطوط اکوژنیک همچنان باقی مانده و نواحی عمیق هایپراکو به لایه بازال رسیده و در آنجا گسترش می یابند. (۳۲)

ویتامین D بندناف: سطح ویتامین D بالای ۳۰ ng/dl نرمال تلقی شده ۲۰-۳۰ ng/dl به عنوان insufficiency و ۱۰-۲۰ ng/dl به عنوان deficiency و سطح زید ۱۰ ng/dl به عنوان severe deficiency در نظر گرفته شده است.

کلسیم خون: سطح ۸/۶-۱۰/۳ mg/dl به عنوان رنج نرمال در نظر گرفته شده است.

## **۵-۱- محدودیت های پژوهش**

امتناع افراد تحت بررسی از ادامه مطالعه که در این صورت از مطالعه خارج گردیدند. این طرح در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین به تائید رسیده است و تمامی بیماران پس از توضیح کامل در مورد طرح و اهداف آن رضایت نامه آگاهانه طرح را مطالعه و امضا کرده بودند.

## ۲- فصل دوم: زمینه و پیشینه پژوهش

## مروری بر مطالعات انجام شده

○ در مطالعه کوهورت که توسط Mateen و همکاران در هند در سال ۲۰۰۹ بر روی ۵۶ خانم باردار که شامل ۲۵ زن مبتلا به دیابت (۸ نفر دیابت نوع ۱ و ۱۶ نفر دیابت دوران بارداری) و ۳۱ خانم باردار سالم صورت گرفته بود، نشان داد علائم مربوط به استئومالاسی در زنان مبتلا به دیابت با کمبود کلسیم در این زنان همراه بوده است. همچنین آنها دریافتند که در ۹۳٫۷۵٪ افراد مبتلا به دیابت بارداری، سطح ویتامین D از سطح نرمال پایین تر می باشد (۶۴).

○ در مطالعه مورد شاهدهی که توسط Zhang و همکاران در سال های ۲۰۰۷ و ۲۰۰۸ صورت گرفت، ۱۷۱ نفر وارد مطالعه شدند که از بین آنها ۵۷ نفر مبتلا به دیابت بارداری و ۱۱۴ نفر خانم های باردار سالم بودند. نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سرمی ویتامین D، ارتباط مستقیمی با سطح سرمی کلسیم در بدن دارد. (۶۵).

○ مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۳ توسط Wuertz و همکاران تحت عنوان Cross sectional study of factors that influence the ۲۵-Hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany در یک مطالعه سطحی-مقطعی میزان ویتامین D خانم های باردار را جهت یافتن فاکتورهای اثرگذار بررسی کردند. ۲۶۱ نمونه خون مادری و ۳۲۸ نمونه خون بندناف جهت آنالیز ۲۵-Hydroxyvitamin D، آلكالین فسفاتاز و کلسیم بررسی شدند. میزان ویتامین D مادری و بندناف به ترتیب ۲۵ (بین ۱۲٫۶-۴۵٫۵) و ۳۴٫۱ (۱۷٫۷-۵۸٫۶) بود. با کمک آنالیز های آماری، ریسک فاکتورهای عمده برای کمبود ویتامین D، کاهش فعالیت جسمی ( $OR=2.6$ ) و نژاد غیر اروپایی ( $OR=3.2$ ) می باشد. این نتایج نشان دهنده نیاز جهت اقدام سریع و استراتژی پیشگیری کمبود ویتامین D می باشد. (۴۷)

- در مطالعه khalesi و همکاران در سال ۲۰۱۵، طی یک مطالعه CROSS-SECTIONAL به بررسی ارتباط کمبود ویتامین D مادری و عوارض حاملگی ناشی از ان نظیر IUGR و low birth weight پرداختند. طی این مطالعه پس از بررسی ۱۰۲ نوزاد به این نتیجه رسیدند که میانگین ویتامین D مادری در گروه نوزادان low birth weight از گروه شاهد کمتر می باشد. (۶۶)
- در مطالعه KENNY GREY Review و همکاران در سال ۱۹۸۱ که به بررسی متابولیسم ویتامین D و نقش جفت در آن در طول حاملگی بر روی ۱۰۰۱ خانم بارداری پرداختند. ۲۴،۲۵ (OH)D پس از تولید در کلیه به سمت رسپتور خود در جفت رفته و در آنجا تبدیل به ۱،۲۵ (OH)D می شوند. (۶۷)
- در مطالعه Rodda و همکاران در سال ۲۰۱۵ طی یک مداخله بالینی جهت اطمینان از تاثیر مصرف مکمل ویتامین D در مادران باردار و تاثیر آن روی نوزادان، در هفته ۱۲-۱۶ حاملگی به تجویز این ویتامین، پرداختند. در پایان مطالعه میزان ویتامین d بند ناف نوزادان گروهی که مکمل دریافت کرده بودند نسبت به گروه شاهد با فاصله اطمینان بسیار زیادی ( $P < 0.001$ , ۰.۸۸) بیشتر بود. همچنین میزان ویتامین D سرم مادران باردار در پایان بارداری در گروهی که مکمل دریافت می کردند، بیشتر بود. (۱۸)
- در مطالعه Geum Joon Cho و همکاران در سال ۲۰۱۳ تحت عنوان Vitamin D deficiency in gestational diabetes mellitus and the role of placenta به بررسی ارتباط بین سطوح ویتامین D مادری و دیابت بارداری (GDM) و تفاوت میزان تولید رسپتور ویتامین D در جفت ۱CYP24A, CYP25B, (VDR) پرداختند. بیان و تولید ۱CYP24A, CYP25B, VDR در جفت توسط RT-PCR و وسترن بلات اندازه گیری شدند. در نهایت ۲۷،۵٪ خانم های حامله نرمال و ۸۵٪ خانم های حامله دچار GDM دچار کمبود ویتامین D بودند. (سطح سرمی  $(OH)D_{25} < 20 \text{ ng/ml}$  بود). میزان پروتیین

CYP24A1 و MRNA در بافت جفتی بیماران GDM بیش از افراد نرمال بود. این مطالعه بیانگر آن است که  $(OH)D_{25}$  توسط CYP25B1 هیدروکسیله شده تا فرم فعال ویتامین D یعنی  $1(OH)D_{25}$  را ایجاد کند. اطلاعات این مطالعه نشان می داد افزایش CYP24A1 در جفت می تواند نقش مهمی در پیشرفت کمبود ویتامین D در افراد GDM داشته باشد. (۳۰)

○ در مطالعه azami و همکاران در سال ۱۳۹۶ تحت عنوان شیوع کمبود ویتامین دی در زنان باردار ایران که به صورت مطالعه مروری سیستمیک و متاآنالیز بر روی ۵۷۷۲ زن باردار انجام شد شیوع VDD بر اساس نقطه برش ۱۰ و ۲۰ و ۳۰ ng ldl به ترتیب ۹/۴۱٪ و ۶۸٪ و ۸۴٪ برآورد گردید. (۵۱)

○ در مطالعه wierzejska و همکاران در سال ۲۰۱۸ تحت عنوان maternal and cordblood vitamin d status and anthropometric measurement in term newborns at birth به بررسی ارتباط بین سطح ویتامین دی بندناف و فاکتورهای آنترپومتریک از قبیل قد وزن و دورسر در ۹۴ زن باردار پرداختند که که ارتباطی بین آنها مشاهده نشد. (۶۹)

○ مطالعه ای در سال ۲۰۱۵ توسط Rahime Bedire Findik و همکاران تحت عنوان Vitamin D deficiency and placental calcification in low risk obstetric population:are they related? انجام شد که طی آن ۶۰ خانم حامله که جهت زایمان وارد کلینیک شده اند، به این مطالعه case-control وارد شده و به دو گروه بر اساس میزان کلسیفیکاسیون جفت تقسیم شدند. سطح  $(OH)D_{25}$  و کلسیم مادری و بندناف در هر دو گروه اندازه گیری و بین آنها مقایسه شد. میزان کلسیم خون مادر و بندناف در گروه اول بالاتر بود. در گروه ۲ ویتامین D موجود در سرم مادر و بندناف از گروه ۱ بیشتر بود. (۹,۶۰۴,۲ and ۹,۰۷۰۲,۴۳ versus ۱۰,۲۲۰۳,۵۹ and ۱۱,۳۵۰۶,۵۴). در نهایت

مشاهده شد، میزان کلسیم و  $25(OH)D$  در بیماران دارای کلسیفیکاسیون جفتی به ترتیب بالاتر و پایین تر از گروه کنترل می باشد که بیانگر اهمیت جفت در تنظیم ویتامین D است.

### ۳- فصل سوم: روش اجرای تحقیق





### ۱-۳\_ نوع پژوهش

مطالعه به صورت اپیدمیولوژیک تحلیلی بر روی ۸۰ خانم باردار بدون هیچ گونه بیماری زمینه ای و با سن حاملگی ۳۷ تا ۴۱ هفته و سن ۱۸ تا ۴۰ سال مراجعه کننده به بیمارستان کوثر قزوین از آذر تا اسفند سال ۱۳۹۶ انجام شد. کلیه افراد از شرکت در این طرح آگاه شده و فرم رضایت نامه مربوط به کمیته اخلاق را پر نمودند. معیار های خروج از مطالعه شامل: مصرف سیگار, مصرف مکمل ویتامین دی در طول بارداری , مصرف الکل , افراد با فشارخون بالا (HTN) دیابت , حاملگی پست ترم , بیماری کبدی یا کلیوی مزمن, آنمی شدید (هموگلوبین  $> 7$ ), بیماری غده تیروئید یا پاراتیروئید, جفت سرراهی می باشد.

در زمان ورود به مطالعه از شرکت کنندگان سونوگرافی به عمل آمده و بر اساس میزان کلسیفیکاسیون و بر اساس معیار Grannum به دو گروه تقسیم خواهند شد. گروه ۱,  $N=40$  دارای جفت کلسیفیه درجه III یا II و گروه ۲,  $N=40$  دارای جفت بدون کلسیفیکاسیون می باشد.

نمونه خون مادری از ورید انتی کوبیتال, هنگام صبح و پس از ۱۰ ساعت ناشتایی گرفته شد. و نمونه خون بند ناف بلافاصله پس از زایمان گرفته شد. نمونه های سرمی ابتدا سانتریفیوژ شده (به صورت ۵۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ تا ۲۰ دقیقه) و سپس سریعاً فریز شده و در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد تا زمان آنالیز نهایی نگه داشته شدند.

بهترین فاکتور نشان دهنده ویتامین دی  $25(OH)D$  می باشد که غلظت ویتامین دی ذخیره ای را نشان می دهد. (۱۴-۱۵). بنابراین ما  $25(OH)D$  را در جمعیت مذکور اندازه گیری نمودیم. مطالعه در فصل زمستان و در شهر قزوین انجام شد. تمام شرکت کنندگان ساکن استان قزوین بوده اند.

ویتامین دی بندناف با کمک دستگاه HPLC و در آزمایشگاه بهار اندازه گیری شده و همینطور کلسیم سرم نیز بر حسب میلی گرم بر دسی لیتر اندازه گیری شد. دامنه نرمال کلسیم بین ۸/۶ تا ۱۰/۳ و میزان نرمال ویتامی دی بالای ۳۰ ng/dl در نظر گرفته شد.

معیارهای انتروپومتریک نوزاد پس از تولد اندازه گیری شد. وزن نوزاد با کمک ترازو و قد از ورتکس سر تا پاشنه پا و دور سر نوزاد از ناحیه اکسی پیتال تا فرونتال اندازه گیری شد. اپگار نوزاد نیز در دقیقه اول پس از تولد بر حسب ضربان قلب که مقدار زیر ۱۰۰ نمره ۱ و بالای صد نمره دو و تنفس در صورت گریه ضعیف نمره ۱ و گریه قوی نمره ۲ و قوام عضلات در صورت فلکسیون مختصر اندام نمره ۱ و فلکسیون خوب پا و بازوها نمره ۲ در صورت حرکت مختصر در واکنش به تحریکات نمره ۱ و در صورت گریه کردن و عقب کشیدن نمره ۲ و در صورت رنگ بدن صورتی و اندام های کبود نمره ۱ و کاملاً صورتی نمره ۲ تعلق گرفت.

### ۳-۲-جامعه پژوهش

کلیه زنان باردار ۳۷ تا ۴۱ هفته مراجعه کننده به بیمارستان کوثر و سن ۱۸ تا ۴۰ سال و بدون بیماری زمینه ای

### ۳-۳-روش نمونه گیری

تعداد ۸۰ نمونه با روش نمونه گیری در دسترس و با توجه به شیوع کمبود ویتامین دی در ایران از زنان باردار ۳۷ تا ۴۱ هفته مراجعه کننده به مرکز آموزشی کوثر طبق

$$\text{فرمول} \frac{2 \left( Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \right)^2 P (1-P)}{d^2} \text{مورد بررسی قرار گرفت.}$$

#### ۳-۴- روش تجزیه و تحلیل داده ها

اطلاعات هر بیمار در چک لیستهایی جمع آوری شد و آنالیز آماری داده ها با کمک نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ با استفاده از آزمونهای آماری Chi square و T-test و Anova صورت گرفت.

#### ۳-۵- ملاحظات اخلاقی

کلیه اطلاعاتی که از بیمار گرفته شد و نیز نام بیمار محرمانه باقی ماند و نتایج تحقیقات به صورت کلی و در قالب اطلاعات گروه مورد مطالعه منتشر می گردد و نتایج فردی در صورت نیاز بدون ذکر نام و مشخصات فردی عرضه میشود . به علاوه رضایت بیمار جلب شد. محقق اطلاعات مربوط به روش اجرا و هدف از انجام تحقیق، فواید، ماهیت و مدت تحقیق را به میزانی که با آزمودنی ارتباط دارد به وی تفهیم کرد و به سوالات او پاسخ قانع کننده داد.

#### جدول ۳-۱- متغیرهای تحقیق

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
سطح ویتامین D در بندناف	x		x				میزان سطح سرمی	Ng/ml

	ویتامین D بندناف							
year	میزان سن بر حسب تاریخ تولد شناسنامه ای				x		x	سن
week	میزان هفته بارداری				x		x	سن بارداری
Graunum grading	میزلن سطح سرمی گلوکز در ۳ ساعته پس از مصرف ۷۵ گرم گلوکز	x					x	کلسیفیکاسیون جفت
Mg/ml	میزان سطح کلسیم خون مادر باردار				x		x	میزان کلسیم خون مادر
kg	میزلن وزن نوزاد در بدو تولد				x		x	وزن نوزاد
meter	قد نوزاد در بدو تولد طول هفته				x		x	قد نوزاد

meter	دورسر نوزاد در بدو تولد				x		x	دورسر
بر حسب ضربان قلب تنفس قوام عضلات واکنش به تحریکات رنگ بدن	نمره اپگار دقیقه اول نوزاد			x			x	آپگار

## ۴- فصل چهارم: نتایج پژوهش

## یافته ها و جداول پژوهش

میانگین سن بیماران مورد بررسی در مطالعه حاضر ۵,۶۲-۲۵,۱۶ سال بود که کم سن ترین آنها ۱۶ سال و مسن ترین ۴۱ سال داشت.

جدول ۴-۱- سطح ویتامین D بر اساس کلسیفیکاسیون جفت

کلسیفیکاسیون جفت	تعداد	میانگین سطح ویتامین D $\pm$ انحراف معیار	P-Value
گروه کیس	۴۰	$15,907 \pm 1/103$	۰/۵۳۵
گروه کنترل	۴۰	$14,217 \pm 1/057$	

بر طبق جدول ۴-۱ که به بررسی سطح ویتامین D و کلسیفیکاسیون جفت پرداخته است، نشان داده شد که میانگین میزان ویتامین D در گروهی که کلسیفیکاسیون جفت داشتند بیشتر از افراد گروه شاهد بود. در افرادی که کلسیفیکاسیون جفت داشتند کمترین سطح ویتامین D، ۵، و بیشترین مقدار ۵۶ واحد در میلی لیتر بود. کمترین مقدار ویتامین D در افراد گروه شاهد داشتند، ۷ و بیشترین مقدار ۷۰,۵ واحد در میلی لیتر بود.

جدول ۲-۴- سطح ویتامین D بر اساس جنسیت

جنسیت	تعداد	میانگین سطح ویتامین D $\pm$ انحراف معیار	P-Value
female	۴۲	$17.76 \pm 12.86$	۰,۰۰۹
male	۳۸	$12.07 \pm 6.85$	

در جدول ۲-۴ که سطح ویتامین D را بر اساس جنسیت بررسی کرده بود نشان داده شد که افرادی که مونث بودند به مراتب سطح ویتامین D بالاتری داشتند که از نظر آماری معنی دار بوده است. کمترین و بیشترین سطح ویتامین D در افراد مونث به ترتیب ۵ و ۲۵ واحد در میلی لیتر بود. این اعداد در افراد مذکر عبارت بودند از ۷ و ۳۶ واحد در میلی لیتر.

جدول ۳-۴- میانگین سن مادران در گروه‌های کیس و کنترل

گروه کیس	تعداد	میانگین سن مادران $\pm$ انحراف معیار	P-Value
گروه کیس	۴۰	$23.5 \pm 97.96$	۰/۰۵۹
گروه کنترل	۴۰	$26.5 \pm 35.07$	

در جدول ۳-۴ که میانگین سن مادران را در گروه‌های کیس و کنترل بررسی نموده است. میانگین سن مادران در گروه کیس یعنی با جفت کلسیفیه کتر از گروه کنترل می باشد.

جدول ۴-۴- ارتباط کمبود ویتامین دی و کلسیفیکاسیون جفت



P value	محدوده ویتامین دی								گروه
	مجموع		۲۰<		۲۰-۱۰		۱۰>		
۰/۲۷۴	در صد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
	۱۰۰	۴۰	۱۵	۶	۴/۷	۱۷	۲۷/۵	۱۱	گروه کیس
	۱۰۰	۴۰	۳۰	۱۲	۵۵/۳	۲۱	۳۲/۵	۱۳	گروه کنترل
	۱۰۰	۸۰	۲/۵ ۲	۱۸	۴۶	۳۸	۳۰	۲۴	مجموع

در جدول ۴-۴ که هدف اصلی مطالعه ما می باشد سطح سرمی ویتامین دی را در سه محدوده کمتر از ۱۰ ng/ml که شامل ۱۱ نفر از افراد شرکت کننده با کلسیفیکاسیون جفت می باشد و بین ۱۰ تا ۲۰ ng/ml که ۱۷ نفر از افراد می باشد و سطح سرمی بالای ۲۰ ng/ml که ۶ نفر از افراد را شامل می شود. طبق ازمون آماری chi square میزان p value برابر ۰/۲۷۴ می باشد که نشان می دهد بین کلسیفیکاسیون جفت و کمبود ویتامین دی در این مطالعه ارتباط معنی دار وجود ندارد. میزان پیرسون کای اسکویر برابر ۰/۲۷۴ شده است.

جدول ۴-۵- ارتباط مقدار سطح کلسیم خون و کمبود ویتامین دی در گروه های کیس و کنترل

محدوده ویتامین دی	
-------------------	--

P value	مجموع		۲۰ <		۲۰-۱۰		۱۰ >		کلسیم
	میانگی ن	تعداد	میانگ ین	تعداد	میانگین	تعداد	میانگی ن	تعداد	
۰/۷۱۲	۸/۹۷	۳۹	۹/۰۵	۱۲	۹/۰۲	۱۶	۸/۸۰	۱۱	گروه کیس
۰/۶۱۷	۸/۶۲	۴۰	۸/۸۰	۶	۸/۶۵	۲۱	۸/۵۰	۱۳	گروه کنترل
	۱۰/۳	۳۱	۳۵	۱۰۵	۴۶	۱۳۸	۸/۷	۲۶	مجموع

در این جدول ارتباط بین کمبود ویتامین دی و سطح کلسیم خون در گروه های مورد و شاهد و به طور جداگانه پرداخته است نشان می دهد هرچه سطح ویتامین دی پایین تر می باشد میزان کلسیم خون نیز پایین تر است و این اختلاف میانگین بین دو گروه در گروه کنترل بیشتر می باشد اما با آنالیز تستی انووا این اختلاف معنی دار نمی باشد و میزان خطای اماری حدود ۰/۷۱ می باشد.

جدول ۴-۶- ارتباط بین کمبود ویتامین دی و وزن نوزادان

با توجه به نتایج این جدول که ارتباط بین تغییرات وزنی و کمبود ویتامین دی را سنجیده است

مجموع		محدوده ویتامین دی									وزن
		<۲۰			۲۰-۱۰			>۱۰			
می	تعداد	std	میانگین	تعداد	std	میانگین	تعداد	std	میانگین	تعداد	
۳۵		۳۶۳,			۳۷	۳,۳		۳۵			
۹,۰	۸۰	۲	۳,۳۷	۱۸	۰,۷	۷	۳۸	۲,	۳,۳۷	۲۴	
۵								۲			
										۰,۹۹	
										۷	
										pvalue	

کمترین وزن ۲۵۶۰ کیلوگرم و بیشترین میزان آن ۴۳۰۰ کیلوگرم می باشد و با کمک آنالیز آماری

anova ارتباط معنی داری به صورت خطی وجود نداشته است

جدول ۴-۷- ارتباط بین کمبود ویتامین دی و قد نوزادان

مجموع		محدوده ویتامین دی						قد
		<۲۰		۲۰-۱۰		>۱۰		
میانگی	تعداد	میانگی	تعداد	میانگین	تعداد	میانگی	تعداد	
ن		ن				ن		
۵۰,۲۰	۷۹	۴۹,۹۴	۱۸	۵۰,۱۸	۳۸	۵۰,۴۳	۲۳	
							۰,۷۶	P value
							۷	

جدول ۴-۸- ارتباط بین کمبود ویتامین دی و دورسر نوزادان

مجموع		شغل						دورسر
		<۲۰		۲۰-۱۰		>۱۰		
میانگی	تعداد	میانگی	تعداد	میانگین	تعداد	میانگی	تعداد	
ن		ن				ن		
۳۴,۴۵	۷۹	۳۴,۰۲	۱۸	۳۴,۴۶	۳۸	۳۴,۴۴	۲۳	
							۰,۳۱	pvalue
							۴	

بر طبق نتایج این دو جدول بین قد و دور یر نوزادان و کمبود ویتامین دی طبق انالیز آماری anova ارتباط معنی دار وجود ندارد کمترین میزان قد ۴۵ سانتی متر و بیشترین میزان ان ۵۱ سانتی متر می باشد . و کمترین میزان دورسر ۳۱ سانتی متر و بیشترین میزان ان ۳۵,۱۵ می باشد.

جدول ۴-۹- ارتباط بین غلظت کلسیم و کلسیفیکاسیون جفت در گروه های کیس و کنترل

کلسیم	تعداد	میانگین سطح کلسیم $\pm$ انحراف معیار	P-Value
گروه کیس	۴۰	۸/۹۷ $\pm$ ۱۲,۸۶	۰/۰۳۰
گروه کنترل	۴۰	۸/۶۲ $\pm$ ۶,۸۵	

همانگونه که مشاهده می شود میانگین سطح کلسیم در گروه اول یعنی با کلسیفیکاسیون جفت بالاتر از گروه شاهد می باشد کمترین میزان کلسیم در گروه اول ۷/۴ و بیشترین میزان ان ۱۰/۴ می باشد کمترین میزان کلسیم در گروه شاهد ۷/۶ و بیشترین میزان ان ۱۰ می باشد. و ارتباط بین کلسیم و کلسیفیکاسیون جفت با  $pvalue= ۰/۰۳$  و طبق آزمون آماری t test معنادار می باشد.

جدول ۴-۱۰- ارتباط بین gestational age و کلسیفیکاسیون جفت در گروه های کیس و کنترل

GA	تعداد	میانگین $\pm$ انحراف معیار	P-Value
گروه کیس	۴۰	$39/58 \pm 1/66$	۰/۱۳۸
گروه کنترل	۴۰	$39/12 \pm 1/07$	

طبق این جدول افزایش GA شانس ابتلا به کلسیفیکاسیون را افزایش نمی دهد.

جدول ۴-۱۱- ارتباط بین نژاد و کلسیفیکاسیون جفت در گروه های کیس و کنترل

نژاد	ایران	افغان
گروه کیس	۳۳	۷
گروه کنترل	۳۷	۳

  

GA	تعداد	میانگین ویتامین دی $\pm$ انحراف معیار	P-Value
ایران	۷۰	$15/81 \pm 11/24$	۰/۰۹۸
افغان	۱۰	$9/78 \pm 3/63$	
مجموع	۸۰	$15/06 \pm 10/77$	

همانگونه که در این دو جدول مشاهده می شود ۸۷ درصد افراد شرکت کننده ایرانی می باشند و

میانگین سطح ویتامین دی در این افراد ۱۵,۸۱ می باشد که حاکی از کمبود ویتامین دی و هشدار

جدی در جهت راهبردهای پیشگیری می باشد این میزان در افراد با ملیت افغان بسیار پایین تر و حدود ۹,۷۸ و نمایانگر کمبود بسیار شدید ویتامین دی در این افراد می باشد.

جدول ۴-۱۲- ارتباط بین نوع زایمان و کلسیفیکاسیون جفت در گروه های کیس و کنترل

نوع زایمان	NVD	C.S	P-Value
گروه کیس	۲۶	۱۴	۱
گروه کنترل	۲۶	۱۴	

طبق جدول بالا تعداد زایمان ها در دو گروه مساوی می باشد و زایمان طبیعی بیشتر از سزارین می

باشد و بع عبارتی ۶۵ درصد زایمان ها را تشکیل می دهد و ارتباط

معنی داری بین کلسیفیکاسیون جفت و نوع زایمان مشاهده نشد.

جدول ۴-۱۳- ارتباط بین وزن و کلسیفیکاسیون جفت

کلسیفیکاسیون جفت	تعداد	میانگین وزن $\pm$ انحراف معیار	P-Value	T
گروه کیس	۴۰	۳۲۹۳,۸۷ $\pm$ ۵۶,۵۸	۰/۰۴	۲,۰۷

همانگونه که مشاهده می شود میانگین وزنی در گروه اول کمتر از گروه دوم می باشد.

		$3457,37 \pm 54,62$	۴۰	گروه کنترل
--	--	---------------------	----	------------



## ۵- فصل پنجم: بحث و بررسی یافته ها



## بحث و تفسیر نتایج

کمبود ویتامین دی نوعی مشکل سلامت عمومی قابل پیشگیری می باشد. در مطالعات نشان داده شده که مصرف منظم محصولات حاوی ویتامین دی در طی بارداری جهت سلامت مادر و جنین ضروری می باشد.

در مطالعه حاضر معیارهای انتروپومتریکی در گروه ۱ کمتر از گروه ۲ بوده و برای وزن ( $30.0 \pm 32.93, 87$ ) و ( $34.57 \pm 29.8$ ) و تفاوت به صورت معنادار بوده است. ولی میزان ویتامین دی در گروه ۱ بیشتر بوده است که می توان اظهار داشت علت این امر مربوط به کم ریسک بودن جمعیت مورد بررسی می باشد. این مطالعه برای اولین بار در ایران انجام شده و مطالعات مشابه در سایر کشورها نیز بسیار اندک می باشد.

کلسیم از طریق جفت از مادر به نوزاد منتقل می شود. این میزان انتقال در سه ماهه سوم جنینی حدود ۲۵ تا ۳۰ گرم و جهت استخوان سازی می باشد. همینطور نیاز به ویتامین دی در دوران بارداری افزایش میابد. علاوه بر آن  $D(OH)$  ۲۴-۲۵ در جفت سنتز شده و در استخوان سازی جنین نقش دارند. (۴۹). نقش ویتامین دی در بالانس کلسیم و اسکلت سازی به صورت افزایش جذب کلسیم از روده و افزایش تعداد استوکلاست و باز جذب بیشتر استخوانی و تنظیم سطح کلسیم و فسفر و افزایش عملکرد پاراتیروئید جهت تنظیم سطح کلسیم می باشد.

مطالعه ی حال حاضر بر اساس این ایده بود که وجود کلسیفیکاسیون جفتی ممکن است اطلاعاتی در مورد سطح ویتامین دی و کلسیم خون مادر و نوزاد بدهد. در مطالعه ی ما سطح کلسیم مادر در خانم های دارای جفت کلسیفیه به مراتب بیشتر از گروه شاهد بود ( $12.2 \pm 8.97$ ) و ( $6.22 \pm 8.62$ ) به نظر میرسد افزایش سطح کلسیم ثانویه به افزایش سطح پاراتورمون باشد و ممکن است با کمبود ویتامین دی ارتباط داشته باشد. کلسیفیکاسیون جفتی

در حاملگی ترم که از یافته های اولتراسونوگرافیک می باشد اکثرا به عنوان یک پروسه ی فیزیولوژیک در نظر گرفته میشود و ممکن است اطلاعاتی در مورد سطح ویتامین دی به ما بدهد. مطالعه ی ما نشان میدهد که کمبود ویتامین دی در جمعیت ایرانی بسیار شایع است. (۷۷٪) کمبود ویتامین دی میتواند با احتیاطات ساده نظیر مصرف لبنیات و مواد غذایی حاوی ویتامین دی (۷۰٪) و افزایش قرار گیری در نور آفتاب خصوصا فصل زمستان (۴۷٪) جلوگیری شود. علاوه بر آن کلسیفیکاسیون جفتی و کمبود ویتامین دی هر دو میتوانند با عوارض حاملگی نظیر پراکلامپسی (۷۱٪) دیابت بارداری (۷۲٪) و محدودیت رشد داخل رحمی (۳۲٪) ارتباط داشته باشد.

به علت کمبود ویتامین دی ریسک وزن پایین هنگام تولد و ریکتز نوزادی و هیپوکلسمی نوزادی و آسم و دیابت تبی یک در نوزاد افزایش میابد. همینطور ممکن است اثرات نامطلوبی بر روی رشد نرونی و سیستم ایمنی کودک در آینده داشته باشد. بنابراین حائز اهمیت است که از کمبود ویتامین دی در خانوم های باردار جلوگیری کنیم. در مطالعه Benedir و همکاران که به مطالعه ما شباهت زیادی داشته است میانگین سطح ویتامین دی مادر در گروه مورد کمتر بوده اما تفاوت به صورت معنادار نبوده است.

همینطور در این مطالعه ما ارتباطی بین وضعیت ویتامین دی و رشد سوماتیک نوزاد پیدا نکردیم در مطالعه ی سایر کشور ها RODRIGUEZ و همکاران هیچ ارتباطی بین پارامترهای آنتروپومتریک و سطح ویتامین دی علی رغم این واقعیت که کمبود ویتامین دی در ۵۱٪ خانم ها مشاهده شد پیدا نکردند. (۷۳ و ۷۴) ایرانمنش و همکاران نیز ارتباطی بین ویتامین دی بند ناف و وزن و قد نوزادان پیدا نکردند. (۷۵ و ۷۶) که با مطالعه ما هم خوانی داشته است. نتایج جالب در مطالعه ی LYKKEDEGN و همکاران دیده شد که ارتباط U\_SHAPED بین وزن نوزادان

در هنگام تولد و غلظت ویتامین دی بند ناف پیدا کرده اند. افزایش وزن چشمگیری بعد از رسیدن غلظت ویتامین دی به بالای ۲۴ ng/ml دیده شد. که با مطالعه ما هم خوانی نداشته است.

در بین اطلاعات چالش برانگیز مطالعات منفرد به نظر میرسد متاآنالیزها منابع قابل اعتماد تری هستند. یک متاآنالیز از مطالعات مشاهده ای نشان داد که غلظت پایین ویتامین دی  $<15 \text{ ng/ml}$  منجر به وزن کمتر نوزاد (حدود ۱۳۱ گرم) در هنگام تولد می شود. ولی روی قد و دور سر تاثیری ندارد. (۷۷)

از محدودیت ها و مشکلات مطالعه ما حجم کم نمونه بود که ممکن بود کمبود ویتامین دی را در گروه های شاهد و کنترل به خوبی نشان ندهد. و محدودیت بعدی این بود که آنالیز ویتامین دی در این مطالعه به صورت یک تست منفرد و بلافاصله پس از تولد انجام شده و این حالت ما را از اینکه این غلظت مربوط به کل فرایند جنینی بوده یا تنها یک بخش مهم از فرایند بوده به هیچ وجه مطمئن نمی کند. ایراد بعدی مطالعه اطلاعات محدود ما در مورد میزان قرار گیری در نور آفتاب و رنگ پوست افراد بود که می تواند بر میزان ویتامین دی تاثیر بگذارد.

در نهایت کلسیفیکاسیون جفتی نوعی فرایند پاتولوژیک می باشد که می تواند اطلاعاتی در مورد ویتامین دی و کلسیم در حاملگی بدهد. بهتر است در مادرانی که جفت کلسیفیه دارند کلسیم و ویتامین دی اندازه گیری شده و احتیاطات لازم در زمینه مصرف مواد غذایی حاوی ویتامین دی داده شود. ویتامین دی تاثیرات و عملکرد های متفاوتی در بدن دارد و پیشنهاد می شود در مطالعات بعدی تنها به مطالعات انتروپومتریک بسنده نکرده و رشد طولانی مدت کودکان و وضعیت سلامتی آنها را مورد بررسی قرار داد. پیشنهاد می شود در اندازه گیری ویتامین دی کات پوینت در نظر گرفته نشده و برای هر فرد برحسب محل زندگی و میزان تابش نورخورشید و مصرف لبنیات محلی یا به عبارتی به صورت precision medicine یا همان پزشکی فرد به

## منابع

۱. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. ۲۰۱۱;۹۶(۷):۱۹۱۱. doi: ۱۰,۱۲۱۰/jc.۲۰۱۱-۰۳۸۵. [PubMed] [Cross Ref]
۲. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. Curr Opin Pharmacol. ۲۰۱۰;۱۰:۴۸۲-۴۹۶. doi: ۱۰,۱۰۱۶/j.coph.۲۰۱۰,۰۴,۰۰۱. [PubMed][Cross Ref]
۳. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum ۲۵-hydroxyvitamin D status of the US population: ۱۹۸۸-۱۹۹۴ compared to ۲۰۰۰-۲۰۰۴. Am J Clin Nutr. ۲۰۰۸;۸۸:۱۵۱۹-۱۵۲۷. doi: ۱۰,۳۹۴۵/ajcn.۲۰۰۸,۲۶۱۸۲.[PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
۴. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of ۲۵-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES ۲۰۰۱-۲۰۰۴. Pediatrics. ۲۰۰۹;۱۲۴:۳۶۲-۳۷۰. doi: ۱۰,۱۵۴۲/peds.۲۰۰۹-۰۰۵۱.[PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

5. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46:42-44. doi: 10.1177/0009922806289311. [PubMed][Cross Ref]
6. IOM (Institute of Medicine) Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
7. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):582S-586S. [PubMed]
8. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D deficiency during pregnancy: an ongoing epidemic. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:273. [PubMed]
9. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007;137(5):999-1006. [PMC free article] [PubMed]
10. Van der Meer IM, Boeke AJ, Lips P, Grootjans-Geerts I, Wuister JD, Devillé WL, Wielders JP, Bouter LM, Middelkoop BJ. Fatty fish and supplements are the greatest modifiable contributors to the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in a multiethnic population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:466-472. [PubMed]
11. Basile LA, Taylor SN, Wagner CL, Quinones L, Hollis BW. Neonatal vitamin D status at birth at latitude 32 degrees N: evidence of deficiency. *J Perinatol*. 2007;27(9):968-971. doi: 10.1038/sj.jp.7211796. [PubMed][Cross Ref]
12. Holvik K, Meyer HE, Haug E, Brunvand L. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in five immigrant groups living in Oslo, Norway. The Oslo immigrant Health Study. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59:57-63. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602033. [PubMed][Cross Ref]
13. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet*. 1982;319(8263):74-76. doi: 10.1016/S0140-6736(82)90214-8. [PubMed] [Cross Ref]
14. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J. IOF Committee of Scientific Advisors (CSA): Nutrition Working Group: Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1807-1820. doi: 10.1007/s00198-009-0904-6. [PubMed] [Cross Ref]

10. Wagner CL, Greer FR. and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics*. 2008;122:1142–1152. doi: 10.1093/peds.2008-1862. [PubMed][Cross Ref]

11. Datta S, Alfaham M, Davies DP, Dunstan F, Woodhead S, Evans J, Richards B. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population—an interventional study. *BJOG*. 2002;109(8):905–908. [PubMed]

12. Madelenat P, Bastian H, Menn S. Winter supplementation in the 3rd trimester of pregnancy by a dose of 4000 IU of vitamin D. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2001;30(8):761–767. [PubMed]

13. Kalra P, Das V, Agarwal A, Kumar M, Ramesh V, Bhatia E, Gupta S, Singh S, Saxena P, Bhatia V. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant. *Br J Nutr*. 2012;108(6):1052–1058. doi: 10.1017/S0007114511006246. [PubMed] [Cross Ref]

14. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* The Cochrane Collaboration: Published by John Wiley & Sons, Ltd; 2012. pp. 1–61.

15. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* (2015) 103:1278–88. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.02.019  
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

16. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess* (2014) 18:1–190. doi:10.3310/hta18450  
CrossRef Full Text | Google Scholar

17. Vitamin D deficiency and impaired placental function: potential regulation by glucocorticoids?  
Nathanael Yates<sup>1</sup>, Rachael C Crew<sup>2</sup> and Caitlin S Wyrwoll<sup>2,3</sup> School of Animal Biology, and <sup>3</sup>School of Human Sciences, The University of Western Australia, Perth, Australia  
Correspondence should be addressed to C S Wyrwoll; Email: caitlin.wyrwoll@uwa.edu.au

18. Gertner JM, Coustan DR, Kliger AS, et al. Pregnancy as state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1987; 81:451.



٢٤. Seki K, Makimura N, Mitsui C, et al. Calcium-regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* ١٩٩١; ١٦٤:١٢٤٨.
٢٥. Seely EW, Brown EM, DeMaggio DM, et al. A prospective study of calciotropic hormones in pregnancy and post partum: reciprocal changes in serum intact parathyroid hormone and ١,٢٥-dihydroxyvitamin D. *Am J Obstet Gynecol* ١٩٩٧; ١٧٦:٢١٤.
٢٦. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Haddad JG. Free ١,٢٥-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease. *J Clin Invest* ١٩٨٤; ٧٤:١٩٦٦.
٢٧. Ardawi MS, Nasrat HA, BA'Aqueel HS. Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* ١٩٩٧; ١٣٧:٤٠٢.
٢٨. Delvin EE, Arabian A, Glorieux FH, Mamer OA. In vitro metabolism of ٢٥-hydroxycholecalciferol by isolated cells from human decidua. *J Clin Endocrinol Metab* ١٩٨٥; ٦٠:٨٨٠.
٢٩. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, et al. ١ alpha, ٢٥-Dihydroxyvitamin D<sup>٢</sup> and ٢٤,٢٥-dihydroxyvitamin D<sup>٣</sup> in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* ١٩٧٩; ٢٨١:٣١٧. ٧
٣٠. Torel Ergur A, Berberoglu M, Atasay B, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age.

٣١. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* ٢٠٠٩; ١:٢٦٦-٩.

٣٢. Grannum PA, Berkowitz RL, Hobbins JC. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol* ١٩٧٩; ١٣٣:٩١٥-٢٢

٣٣. Harris RD, Alexander RD. Ultrasound of the placenta and umbilical cord. In *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, Callen PW (ed.). W.B. Saunders: Philadelphia, PA, ٢٠٠٠; ٦٠٢-٦٠٤.

Google Scholar

٣٤. ١٠ Miller JM Jr, Brown HL, Kissling GA, Gabert HA. The relationship of placental grade to fetal size and growth at term. *Am J Perinatol* ١٩٨٨; ٥: ١٩-٢١.

CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar

٣٥. Nolan RL. The placenta, membranes, umbilical cord, and amniotic fluid. In *A Practical Guide to Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, Sauerbrei EE, Nguyen KT, Nolan RL (eds). Lippincott- Raven: Philadelphia, PA, ١٩٩٨; ٤٣٨-٤٣٩. Google Scholar

٣٦. Spirt BA, Gorden LP. Sonography of the placenta. In *Sonography in Obstetrics and Gynecology. Principles and Practice*, Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (eds). McGraw- Hill: New York, ٢٠٠١; ١٩٥-١٩٧.

Google Scholar

37. Poggi SH, Bostrom KI, Demer LL, Skinner HC, Koos BJ. Placental calcification: a metastatic process? *Placenta* 2001; 22: 591-596.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

38. McKenna D, Tharmaratnam S, Mahsud S, Dornan J. Ultrasonic evidence of placental calcification at 36 weeks' gestation: maternal and fetal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 7-10.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

39. Proud J, Grant AM. Third trimester placental grading by ultrasonography as a test of fetal wellbeing. *BMJ* 1987; 294: 1641-1644.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

40. Klesges LM, Murray DM, Brown JE, Cliver SP, Goldenberg RL. Relations of cigarette smoking and dietary antioxidants with placental calcification. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 127-130.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

41. Brown HL, Miller JM Jr, Khawli O, Gabert HA. Premature placental calcification in maternal cigarette smokers. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 914-917.

CASPubMedWeb of Science®Google Scholar

42. Christianson RE. Gross differences observed in the placentas of smokers and nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 178-18

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

43. Spirt BA, Cohen WN, Weinstein HM. The incidence of placental calcification in normal pregnancies. *Radiology* 1982; 142: 707-711.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

44. Vosmar MB, Jongsma HW, van Dongen PW. The value of ultrasonic placental grading: no correlation with intrauterine growth retardation or with maternal smoking. *J Perinat Med* 1989; 17: 137-143.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

45. Rahime Bedir Findik, Ali Ozgur Ersoy, Vildan Fidanci, Yasemin Tasci, Yeksin Helvacioğlu & Jale Karakaya (2010) Vitamin D deficiency and placental calcification in low-risk obstetric population: are they related? *obstetric population: The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, DOI: 10.3109/147670508020101118043

46. Scholl TO, Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum Dev.* 2009; 85: 231-4

٤٧. Wuertz C, Gilbert P, Baier W, Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the ٢٥-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br J Nutr* ٢٠١٣;١١٠: ١٨٩٥-٩٠٢.

٤٨. Pleiotropism of Vitamin D: A current review

Prabhjit Kour\*, Kalyan Dutt\*\*, Sanjay Bhat\*\*, Saurabh Sharma\*\*, Anil Gupta\*\*, Pavan Malhotra\*\*\* Department of \*Obstetrics & Gynaecology, \*\* Medicine\*\*\* Pharmacology & Therapeutics, Acharya Shri Chander College of Medical Sciences, Sidhra, Jammu, J&K, India

٤٩. Saffery R, Ellis J, Morley R. A convergent model for placental dysfunction encompassing combined sub-optimal one-carbon donor and vitamin D bioavailability. *Med Hypotheses* ٢٠٠٩;٧٣:١٠٢٣-٨.

٥٠. Poel YHM, Hummel P, Lips P, Stam F, Ploeg TV, Simsek. Vitamin D and gestational diabetes : A systematic review and meta-analysis. *European J of Int Med* ٢٠١٢; ٢٣: ٤٦٥-٦٩ .

٥١. High Prevalence of Vitamin D Deficiency among

Iranian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis Reza Tabrizi<sup>١</sup>

PhD; Mahmood Moosazadeh<sup>٢</sup>, PhD; Maryam Akbari<sup>١</sup>, PhD; Mohammad Hossein

Dabbaghmanesh<sup>٣</sup>

, MD; Minoo Mohamadkhani<sup>٤</sup>, MS; Zatollah Asemi<sup>٥</sup>, PhD; Seyed Taghi Heydari<sup>١</sup>,

PhD; Mojtaba Akbari<sup>٦</sup>, PhD; Kamran B Lankarani<sup>١</sup>, MD

<sup>١</sup>Health Policy Research Center, Institute

of Health, Student Research Committee, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran;

<sup>٢</sup>Health Science Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran;

<sup>٣</sup>Endocrine and Metabolism Research Center, Nemazee Hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran;

<sup>٤</sup>Department of Epidemiology, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran;

<sup>٥</sup>Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran;

<sup>٦</sup>Department of Epidemiology, Faculty of Health, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Correspondence: Kamran B Lankarani, MD; Health Policy Research Center, Institute of Health, ٨th Floor, Building No. ٢, School of Medicine, Zand Avenue, Shiraz, Iran Tel\Fax: +٩٨ ٧١ ٣٢٣٠٩٦١٥

٥٢. Halicioglu O, Aksit S, Koc F, Sezin A, Akman SA, Albudak E, et al. Vitamin D deficiency in pregnant woman and their neonates in spring time in western

Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* (2012) 26:53–60. doi:10.1111/j.1365-2016.2011.0238.x

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

23. Kılıcaslan AÖ, Kutlu R, Kilinc I, Ozberk DI. The effects of vitamin D supplementation during pregnancy and maternal vitamin D levels on neonatal vitamin D levels and birth parameters. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2017) 20:1–8. doi:10.1080/14767105.2017.1326897

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

24. Sathish P, Raveendran S, Padma R, Balakrishnan D, Muthusami M. Correlation between maternal and neonatal blood vitamin D levels and its effect on the newborn anthropometry. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* (2016) 5:2983–8. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20162821

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

25. Zhang C, et al. Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus; *PLoS ONE* 2008; 3 (11) 27–32

26. Baker AM, Haeri S, Camargo Jr CA, Stuebe, Bogess KA. First trimester Maternal Vitamin D status and risk for gestational diabetes mellitus: a nested case control study. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27:1282.

27. Streym VS, Moller KU, Rejnmark L, Heickendorff L, Mosekilde L, Vestergaard P. Maternal and infant vitamin D status during the first 9 months of infant life – a cohort study. *Eur J Clin Nutr* (2013) 67:1022–8. doi:10.1038/ejcn.2013.102

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

28. Hollis BW, Wagner CL. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res* (2017) 5:1703. doi:10.1038/boneres.2017.30

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

29. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, et al. Consensus development on the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res* 2002; 58:39–51.

٦٠. Reese LE, Chesney RW, De Luca HF. Vitamin D of human milk identification of biologically active forms. *Am J Clin Nutr* ١٩٨٢;٣٦

١٢٢-٦.

٦١. Cho GJ, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ. Vitamin D deficiency in gestational diabetes mellitus and the role of the placenta. *Am J Obstet Gynecol* ٢٠١٣;٢٠٩:٥٦٠.e١-٨.

٦٢. Spirt BA, Cohen WN, Weinstein HM. The incidence of placental calcification in normal pregnancies. *Radiology*. ١٩٨٢;١٤٢:٧٠٧-٧١١. [[PubMed](#)]

٦٣. Burdan F, Szumilo J, Korobowicz-Markiewicz A, Dyndor K, Szumilo M, Klepacz R. Unusual interleukin-١ and-٦ expression in fetal cartilage is associated with placental abnormalities. *Folia Histochem Cytobiol*. ٢٠١٠;٤٨:٣٠-٣٦. [[PubMed](#)]

٦٤ Mateen A.B. Patel, Serum calcium, vitamin D and parathyroid hormone relationship among diabetic and non-diabetic pregnant women and their neonates; *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* ٢٠١٠; ٤: ٢٠٤-٢٠٩.

٦٥.Zhang C, et al. Maternal Plasma ٢٥-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus; *PLoS ONE* ٢٠٠٨; ٣ (١١) ٣٧-٥٣

٦٦..Khalesi N,Bahaeddini SM,SHariat M.Prevelence of maternal vitamin D deficiency in neonate with delayed hypocalcemia.*Acta Med Iran*,٢٠١٢;٥٠ ١١:٧٤٠-٥

٦٧..KENNY GRAY ,WILLIAM LOWE AND GAYLE E.Vitamin D and pregnancy :The Maternal-Fetal Metabolism of Vitamin D.Department of medicine and pharmacology .Boston,Massachusetts ٠٢٢١٥

٦٨.RODDA CP,Benson JE,Vincet AJ,Whitehead CL,Polykov A.Maternal vitamin D supplementation during pregnancy prevents vitamin D deficiency in the newborn:an

open –label randomized controlled trial.Clin Endocrinol (oxf), 2010; 10, 1111.cen  
.1276269

69. Regina Wierzejska<sup>\*</sup>, Mirosław Jarosz<sup>1</sup>, Magdalena Klemińska-Nowak<sup>2</sup>, Marta Tomaszewska<sup>3</sup>, Włodzimierz Sawicki<sup>4</sup>, Michał Bachanek<sup>5</sup> and Magdalena Siuba-Strzełińska Maternal and Cord Blood Vitamin D Status and Anthropometric Measurements in Term Newborns at birth<sup>10</sup> January 2018  
| <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00009>

70. Halicioğlu O, Aksit S, Koc F, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. Paediatr Perinat Epidemiol 2012; 26: 53–

71. Liu NQ, Ouyang Y, Bulut Y, et al. Dietary vitamin D restriction in pregnant female mice is associated with maternal hypertension and altered placental and fetal development. Endocrinology 2013; 154

72. Vosmar MB, Jongsma HW, van Dongen PW. The value of ultrasonic placental grading: no correlation with intrauterine growth retardation or with maternal smoking. J Perinat Med 1999; 17: 137–43.

73. Rodríguez A, García-Esteban R, Basterretxea M, Lertxundi A, Rodríguez-Bernal C, Iñiguez C, et al. Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D concentration with pregnancy and birth outcomes. BJOG (2010) 117: 1690–704. doi:10.1111/j.1471-0528.13.074

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

74. Eggemoen ÅR, Jenum AK, Mdala I, Knutsen KV, Lagerlöv P, Sletner L. Vitamin D levels during pregnancy and associations with birth weight and body composition of the newborn: a longitudinal multiethnic population-based study. Br J Nutr (2017) 117: 980–93. doi:10.1017/S000711451700068X

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

75. Shakiba M, Iranmanesh MR. Vitamin D requirement in pregnancy to prevent deficiency in neonates: a randomized trial. Singapore Med J (2013) 54: 280–8. doi:10.11622/smedj.2013110

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

76. Josefson JL, Reisseter A, Scholtens DM, Price HE, Metzger BE, Langman CB, et al. Maternal BMI associations with maternal and cord blood vitamin D levels in a North

American subset of hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study participants. PLoS One (۲۰۱۶) ۱۱(۲):e۰۱۵۰۲۲۱. doi:۱۰.۱۳۷۱/journal.pone.۰۱۵۰۲۲۱

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

۷۷. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM.

Association between maternal serum ۲۵-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ (۲۰۱۳) ۳۴۶:f۱۱۶۹. doi:۱۰.۱۱۳۶/bmj.f۱۱۶۹

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)